

Аномальные цервикальные мазки при неизменной шейке матки: трудности скрининга, диагностики и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий и микроинвазивного рака

Л.И. Короленкова

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Любовь Ивановна Короленкова l.korolenkova@mail.ru

Проанализирован алгоритм выявления и лечения женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN) и микроинвазивным раком шейки матки при скрытой зоне трансформации и отсутствии видимых изменений шейки. Отмечены исключительные трудности в диагностике эпителиальных повреждений из-за неполной воспроизводимости аномальных результатов цитологического исследования и низкой информативности гистологического исследования соскоба цервикального канала. Для выбора тактики ведения обоснованным представляется предпочтение повторным мазкам ВПЧ-тестирования (Hybrid Capture 2 — HC2) во избежание гиподиагностики. При высокой вирусной нагрузке больным старше 35 лет с аномальными мазками и скрытой зоной трансформации рекомендована конизация в качестве диагностической и (или) лечебной процедуры.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, микроинвазивный рак, аномальные результаты цитологических мазков, скрининг, Hybrid Capture 2, гиподиагностика

Abnormal cervical smears in the unchanged uterine cervix: difficulties in the screening, diagnosis, and treatment of cervical intraepithelial neoplasias and microinvasive cancer

L.I. Korolenkova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The author analyzes an algorithm for identifying and treating women with cervical intraepithelial neoplasias (CIN) and microinvasive cancer of the cervix uteri in cases of the hidden area of transformation and in the absence of visible cervical changes. There are exceptional difficulties of making the diagnosis of epithelial damages due to the incomplete reproducibility of cytological abnormalities and the low informative value of a histological study of scrapes from the cervical canal. To avoid hypodiagnosis, it is justifiable to prefer human papillomavirus testing (Hybrid Capture 2 (HC2)) to repeat smears for the choice of a management tactic. Conization is recommended as a diagnostic and/or therapeutic procedure when the viral load is high in over 35-year-old patients with abnormal smears and a hidden transformation area.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, microinvasive cancer, smear cytological abnormalities, screening, Hybrid Capture 2, hypodiagnosis

Введение

Рак шейки матки (РШМ) представляет собой частое заболевание с длительным (5–30 лет) периодом формирования от предрака — цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) разной степени — до инвазивного рака. Канцерогенез протекает на фоне персистенции инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска. Традиционное цитологическое исследование мазков, определение ВПЧ и особенно их совокупность служат наиболее чувствительными и информативными методами, позволяющими обнаружить заболевание на уровне предрака или микроинвазивного рака. Как нозологическая форма РШМ отвечает всем критериям заболевания, подлежащего экономически целесообразному скринингу с возможностью раннего выявления на уровне предрака и предупреждения развития инвазивного процесса.

Скрининг может быть организованным и оппортунистическим. Организованный скрининг предполагает финансирование и контроль качества со стороны государственной службы здравоохранения, систему оповещения и приглашения женщин, в том числе с использованием в некоторых странах электронной почты, и, наконец, централизованный мониторинг результатов. Оппортунистический скрининг проводят среди добровольно обратившихся женщин, как правило, на условиях самофинансирования. В России организованный скрининг РШМ не проводится, однако есть элементы оппортунистического скрининга — случайного выявления аномалий в цервикальных мазках при обращении женщин к гинекологам по поводу различных состояний или заболевания репродуктивной системы. Наиболее распространены 2 варианта оппортунистического скрининга: полное обследование женщин в системе добро-

вольного медицинского страхования или произвольное обращение пациенток в частные клиники или коммерческие медицинские центры для оценки репродуктивного здоровья. Положительные результаты ВПЧ-тестирования нередко инициируют дальнейшее обследование с выявлением CIN тяжелой степени или ранних форм инвазивного рака.

В 2003 г. Совет Евросоюза рекомендовал проведение общегосударственного организованного скрининга РШМ во всех странах Евросоюза. В соответствии с этим решением Международное агентство по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) разработало методические рекомендации по скринингу CIN и РШМ [1].

Основой скрининга в большинстве стран служит цитологическое исследование. В настоящее время чаще всего используется цитологическая классификация Bethesda (2001) с выделением степеней эпителиальных повреждений ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL и AGC, которые не являются гистопатологическими понятиями и лишь в определенном проценте случаев соответствуют CIN I–III степени, плоскоклеточному и (редко) железистому вариантам рака. Обнаружение атипических клеток в мазках далеко не всегда означает, что пациентка больна CIN или РШМ. Это скрининговый тест, выявляющий пациенток группы высокого риска, подлежащих дальнейшему обследованию. В работе S.F. Nieh и соавт. при дальнейшей гистологической верификации ASCUS соответствовал: реактивным изменениям (32%), CIN I (36%), CIN II–III (26%), плоскоклеточному (3%) или железистому (3%) варианту рака [2]. Иначе говоря, каждая 4-я женщина имела CIN тяжелой степени и каждая 15-я — инвазивный рак. Кроме традиционных государственных программ, основанных на цитологическом скрининге, в Европе проводится несколько крупных исследований по изучению эффективности скрининга с применением ВПЧ-теста гибридного захвата — Hybrid-Capture 2 (HC2), включающих от 12 до 50 тыс. женщин [3–6]. Эти исследования показали, что ВПЧ-тестирование позволяет на 30–50% улучшить выявление тяжелых интраэпителиальных повреждений без потенциала регрессии, подлежащих обязательному деструктивному лечению. Рандомизированные исследования и мета-анализы убедительно доказали, что для выявления больных с CIN среди женщин с сомнительными результатами цитологических мазков ВПЧ-тестирование методом HC2 предпочтительнее повторного цитологического исследования, как более чувствительное и специфичное для CIN тяжелой степени. Предсказательная ценность отрицательного результата ВПЧ-тестирования близка к 100% [1].

При аномальных мазках и положительном ВПЧ-тесте следующая задача — выполнение кольпоскопически направленной биопсии для верификации диа-

гноза. При этом у многих больных на шейке матки не обнаруживаются объекты для взятия биоптата. Изменения либо вообще отсутствуют, либо соответствуют простому эндоцервикозу с неизменным плоским эпителием. В соскобе цервикального канала часто не выявляют эпителиальных повреждений тяжелой степени и тем более рака. Между тем последующее наблюдение за такими больными нередко свидетельствует об очевидной недооценке тяжести повреждений, вплоть до диагностики инвазивного рака в ближайшие сроки.

Цель исследования — изучение особенностей скрининга у пациенток с CIN разной степени или микроинвазивным РШМ при невидимой зоне трансформации с отсутствием визуальных изменений эктоцервикса для улучшения результативности последующей диагностики и совершенствования лечебной тактики. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи: изучить у таких больных соответствие гистологически подтвержденных эпителиальных повреждений разной степени различным аномальным мазкам; оценить значение цитологических изменений, результатов повторных мазков, вирусной нагрузки, предварительного выскабливания цервикального канала в алгоритме диагностики и лечения предрака и микроинвазивного РШМ, локализованных в невидимой зоне трансформации.

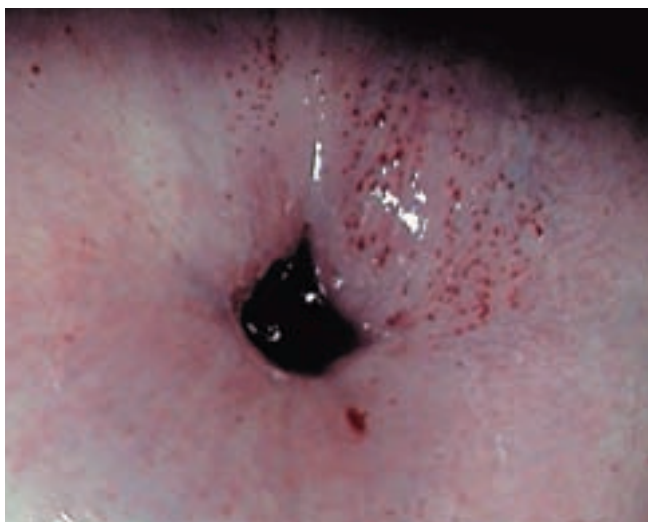
Материалы и методы

Из 503 больных CIN разной степени и микроинвазивным раком, обследованных и лечившихся в поликлинике РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 2007 по 2010 г., ретроспективно по данным системы видеорегистрации кольпоскопических изображений LeiseCap кольпоскопа Leisegang 3MV отобраны 47 пациенток с отсутствием видимых изменений эпителия шейки матки при кольпоскопическом исследовании. Критерием отбора служило полное отсутствие видимости зоны трансформации. Из 47 пациенток у 5 (10,6%) верифицирована CIN I, у 8 (17%) — CIN II, у 28 (59,6%) — CIN III/карцинома *in situ* (CIS) и у 6 (12,8%) — микроинвазивный рак. Средний возраст составил $48,0 \pm 8,5$ года, а соответственно степеням повреждения 38,4; 46,6; 47,1; 61,5 года. У всех больных были проанализированы: данные первичного и повторного цитологического исследования и их воспроизводимость; результаты вирусологического исследования [полимеразная цепная реакция с типированием вируса и ДНК-ВПЧ-тест высокого онкологического риска методом гибридного захвата HC2 (Digene/Qiagen) с определением клинически значимых концентраций вируса в относительных световых единицах (relative light units — RLU)]; результаты гистологических исследований предварительного соскоба цервикального канала и/или операционного материала.

Оценена частота совпадения цитологических и гистологических результатов, степень соответствия предварительного гистологического исследования окончательному диагнозу.

Результаты

У 47 (9,3 %) из 503 больных зона трансформации была полностью не видна и находилась в невидимой части цервикального канала. Не определялась не только верхняя граница с переходной зоной, но и нижняя граница зоны трансформации. Эпителий экзоцервикса соответствовал возрастной норме (см. рисунок).



Кольпоскопическая картина больной Б., 55 лет. Атрофический цервицит без признаков CIN, мелкие кровоизлияния после взятия мазков, зона трансформации не видна. В мазках А — SCUS, ВПЧ 16-го типа, HC2-вирусная нагрузка 324 RLU. В предварительном соскобе — CIN I. В конусе — CIN III/CIS, края резекции — без CIN

Все больные с невидимой зоной трансформации и отсутствием изменений на экзоцервиксе были старше 36 лет, средний возраст $48,0 \pm 7,8$ года. Поводом для обследования больных послужили аномальные результаты мазков, взятых по месту первичного обследова-

ования, и подтвержденные при пересмотре готовых цитологических препаратов: ASCUS — у 15, LSIL — у 7, HSIL — у 20, клетки рака — у 5 больных.

Всем больным с экзоцервикса и из цервикального канала в РОНЦ были повторно взяты мазки для цитологического исследования. Полученные результаты в соотношении со степенью CIN представлены в таблице.

Из 27 больных с HSIL и клетками рака в мазках у 19 повреждения присутствовали в материале экзо- и эндоцервикса, в то время как у 8 (29,6 %) пациенток в материале экзоцервикса повреждений не обнаружено. При сравнении 2 последовательных цитологических исследований до начала лечения оказалось, что у 17 (36,2%) пациенток результаты не совпадали между собой, из них у 10 в контрольном исследовании повреждения вообще отсутствовали, что свидетельствует о неполной воспроизводимости результатов, несмотря на соблюдение технологии получения мазков.

Все 47 больных с CIN I–III (в том числе с преинвазивным раком) и микрокарциномой имели персистирующую ВПЧ-инфекцию высокого канцерогенного риска. У 28 больных был выявлен ВПЧ 16-го типа, у 6 — 18-го типа, у 8 — 31–33-го типов, у 5 — множественные типы ВПЧ высокого канцерогенного риска. Вирусная нагрузка, определенная методом HC2, была высокой: $407,3 \pm 472,1$ (22–1632) RLU, причем 75 % больных имели нагрузку более 100 RLU. Конизация была выполнена 39 больным, экстирпация культи шейки матки — 2 пациенткам с указанием в анамнезе надвлагалищной ампутации матки (у обеих обнаружена микрокарцинома 1A1), петлевая эксцизия — 6 больным. В дальнейшем 4 пациенткам с микрокарциномой выполнена экстирпация матки, в том числе 2 — расширенная. У 42 (89,4 %) больных в результате вмешательств выявили CIN тяжелой степени или микроинвазивный рак.

Для верификации диагноза 38 больным до операции было выполнено выскабливание цервикального канала, в материале которого в 22 случаях обнаружены

Результаты цитологического и гистологического исследований у больных с эпителиальными повреждениями при неизменном экзоцервиксе

Гистологический диагноз	Цитологический диагноз, n					
	Норма, признаки ВПЧ	ASCUS	LSIL	HSIL	Клетки рака	Всего
CIN I, n	1	—	1	3	—	5
CIN II, n	1	2	1	4	—	8
CIN III/CIS, n	7	5	1	12	3	28
Микроинвазивный рак, n	1	—	—	2	3	6
Всего, n	10	7	3	21	6	47

обрывки эпителия с CIN II–III и более, в 9 случаях повреждения в соскобе отсутствовали. Было принято решение о проведении операции 9 больным без предварительного выскабливания и 16 пациенткам с отсутствием повреждений или CIN I в соскобе канала — на основании аномальных мазков и положительного ВПЧ-теста с высокой вирусной нагрузкой (более 100 RLU). У 16 (42,1 %) пациенток по результатам предварительного соскоба степень повреждений была недооценена, из них у 9 результатов был ложноотрицательным.

Обсуждение

Предрак и рак шейки матки развиваются в зоне трансформации, которая с возрастом смещается внутрь цервикального канала. Больные со скрытой зоной трансформации, а следовательно, и со скрытыми повреждениями представляют наибольшие трудности в диагностическом плане. Отсутствие видимого объекта для выполнения биопсии при расширенной кольпоскопии может ввести врача в заблуждение. При наличии повреждений в мазках и отсутствии изменений на эктоцервиксе один из стандартов ведения больных, предложенный IARC в программах скрининга цервикального рака, предполагает повторное цитологическое исследование. Между тем воспроизводимость результатов в повторных мазках неполная, о чем свидетельствуют и полученные нами данные: у 36,2 % больных с подтвержденной в дальнейшем CIN тяжелой степени и микроинвазивным раком результаты цитологических исследований не совпадали, из них у 21,3% повреждения вообще отсутствовали. В связи с этим даже отсутствие повреждений в повторных мазках не позволяет исключить CIN.

Кроме повторного исследования мазков, другим стандартом признано ВПЧ-тестирование HC2 с определением вирусной нагрузки. При дальнейшем обследовании все больные оказались ВПЧ-положительными с высокой вирусной нагрузкой ($407,3 \pm 472,1$ RLU).

Согласно рекомендациям ВОЗ, при наличии HSIL или неоднократном обнаружении поражений легкой степени в мазках и неудовлетворительных условиях кольпоскопии следует подозревать поражение цервикального канала. Рекомендуется при этом выполнить петлевую эксцизию зоны трансформации или конизацию [7, 8]. В мировой литературе высказывается мнение о том, что вирусная нагрузка более 100 RLU ассоциирована с высоким риском CIN тяжелой степени или микроинвазивного рака, особенно у больных старше 40 лет [9, 10].

В нашем исследовании именно положительный ВПЧ-тест со значимой вирусной нагрузкой (более 100 RLU) у пациенток старше 36 лет позволил принять решение в пользу конизации при отсутствии изменений на эктоцервиксе не только при HSIL, но и ASCUS

или LSIL в мазках. Такой подход оказался оправданным, так как тяжелые повреждения (CIN II–III/CIS и микроинвазивный рак) были обнаружены гистологически у 89,4 % пациенток. Конизация — несложная процедура электрохирургической эксцизии, редко приводящая к каким-либо осложнениям и существенно не влияющая на репродуктивную функцию, тем более что в возрасте 35 лет она реализована почти у всех больных. Конизация позволяет наиболее полно оценить практически всю зону трансформации с неопластическими изменениями и оказывает лечебный эффект. Изъятие зоны трансформации, как области развития ВПЧ-индуцированных повреждений, даже при наличии только CIN I является профилактикой РШМ.

Наши данные также подтверждают мнение ряда авторов о предсказательном значении высокой вирусной нагрузки в отношении присутствия тяжелых эпителиальных неоплазий у женщин старше 35–40 лет [9, 10]. Следует обратить внимание на то, что большая частота тяжелых повреждений при отсутствии видимых изменений у больных старше 35 лет закономерна для естественного течения CIN. К этому возрасту у многих женщин зона трансформации, служащая источником неопластического процесса, расположена внутри цервикального канала, а длительность персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска с учетом возраста начала половой жизни и срока вероятного инфицирования составляет более 10–15 лет, которых достаточно для достижения тяжелых повреждений [11]. CIN I, при которой эксцизия могла бы и не выполняться, обнаружена только у 5 больных, однако без этой манипуляции невозможно было исключить повреждения более тяжелой степени. Кроме того, с учетом возраста больных и длительности персистенции уже невозможно ожидать регрессии CIN I, что также оправдывает эксцизию. Очевидная недооценка степени эпителиальных повреждений по результатам соскоба выявлена у 16 (42 %) из 38 пациенток, причем у 9 (23,7%) повреждения в соскобе вообще не обнаружены (ложноотрицательный результат). Недостаточная информативность гистологического исследования материала предварительного выскабливания обусловлена его скудостью, фрагментацией, отсутствием в нем подлежащих слоев и эпителия крипт

Заключение

Если в мазках однократно обнаружены повреждения от ASCUS и более, видимое поражение эктоцервикса отсутствует, но условия кольпоскопии неудовлетворительные, решение об электрохирургической эксцизии зоны трансформации следует принимать, ориентируясь не на данные повторных мазков, а на показания ВПЧ-теста. Наблюдение за пациентками показано лишь при отрицательном ВПЧ-тесте. Мазки целесообразно повторять через 6 и 12 мес. У пациенток

старше 35 лет с аномальными мазками, неизменным эндоцервиксом и положительным ВПЧ-тестом с учетом длительности персистенции нельзя исключить CIN тяжелой степени в скрытой части зоны трансформации — в цервикальном канале с прилежащими криптами. Информативность материала выскабливания цервикального канала у таких пациенток недостаточно высока для исключения CIN тяжелой степени и микроинвазивного рака из-за скудости, фрагментированности материала и отсутствия в нем пораженного эпителия крипт. У таких больных даже при отсутствии в повторных мазках повреждений

конизация оправдана в связи с высоким риском наличия CIN тяжелой степени и микроинвазивного рака. На основании нашего исследования можно предполагать, что из-за неполной информативности цитологического метода конизация при высокой вирусной нагрузке у женщин старше 35 лет целесообразна не только при наличии HSIL в мазках, но и при ASCU S или LSIL. Для определения более точного возрастного критерия расширения показаний к конизации у больных с положительным результатом HC2-теста и ASCUS и LSIL в мазках необходимы дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. European Communities, 2008; p. 291.
2. Nieh S.F., Chen T.Y., Chu H.C. et al. Expression of p16INK4a in Papanicolaou smears containing atypical squamous cells of undetermined significance from the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2003;91:201–8.
3. Kitchener H.C., Almonte M., Gilham C. et al. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess* 2009;13(51):1–150.
4. Cuzick J., Clavel C., Petry K.U. et al. Overview of European and North American Studies on HPV-testing and primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119(5):1095–101.
5. Bentley E., Cotton S.C., Cruickshank M.E. et al. Refining the management of low-grade cervical abnormalities in the UK National Health Service and defining the potential for human papillomavirus testing: a commentary on emerging evidence. *Trial of Management of Borderline and Other Low-Grade Abnormal Smears (TOMBOLA) Group. J Low Genit Tract Dis* 2006;10(1):26–38.
6. Rijkaart D.C., Coupe V.M., van Kemenade F.J. et al. Comparison of Hybrid capture 2 testing at different thresholds with cytology as primary cervical screening test. *Br J Cancer* 2010;103(7):939–46.
7. Jordan J., Martin-Hirsch P., Arbyn M. et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology. *Cytopathology* 2009; 20 (1):5–16.
8. Sellors J.W., Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual. International Agency for Research on Cancer: Lyon, 2003.
9. Monsonego J., Pintos J., Semaille C. et al. Human papillomavirus testing improves the accuracy of colposcopy in detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(2):591–8.
10. Zhao F.H., Hu S.Y., Wang S.M. et al. Association between high-risk human papillomavirus DNA load and different histological grades of cervical neoplasm. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2009;43(7):565–70.
11. McCredie M.R., Sharples K.J., Paul C. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425–34.